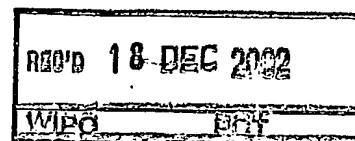


**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 06 759.7

Anmeldetag:

19. Februar 2002

Anmelder/Inhaber:

DRAGOCO Gerberding & Co AG,
Holzminden/DE

Bezeichnung:

Synergistische Mischungen von
1,2-Alkandiolen

IPC:

A 61 K 31/047

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. November 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Reimer

Wassmaier

Bremen
Patentanwälte
European Patent Attorneys
Dipl.-Ing. Günther Eisenführ
Dipl.-Ing. Dieter K. Speiser
Dr.-Ing. Werner W. Rabus
Dipl.-Ing. Jürgen Brügge
Dipl.-Ing. Jürgen Klinghardt
Dipl.-Ing. Klaus G. Göken
Jochen Ehlers
Dipl.-Ing. Mark Andres
Dipl.-Chem. Dr. Uwe Stülkenböhmer
Dipl.-Ing. Stephan Keck
Dipl.-Ing. Johannes M. B. Wasiljeff
Patentanwalt
Dr.-Ing. Stefan Sasse

Rechtsanwälte
Ulrich H. Sander
Christian Spintig
Harald A. Förster
Sabine Richter.

Martinistrasse 24
D-28195 Bremen
Tel. +49-(0)421-36 35 0
Fax +49-(0)421-337 8788 (G3)
Fax +49-(0)421-328 8631 (G4)
mail@eisenfuhr.com
http://www.eisenfuhr.com

Hamburg
Patentanwalt
European Patent Attorney
Dipl.-Phys. Frank Meier

Rechtsanwälte
Rainer Böhm
Nicol A. Schrömgens, LL. M.

München
Patentanwälte
European Patent Attorneys
Dipl.-Phys. Heinz Nöth
Dipl.-Wirt.-Ing. Rainer Fritsche
Lbm.-Chem. Gabriele Leißler-Gerstl
Dipl.-Ing. Olaf Ungerer
Patentanwalt
Dipl.-Chem. Dr. Peter Schuler

Berlin
Patentanwälte
European Patent Attorneys
Dipl.-Ing. Henning Christiansen
Dipl.-Ing. Joachim von Oppen
Dipl.-Ing. Jutta Kaden
Patentanwalt
Dipl.-Phys. Dr. Andreas Theobald

Alicante
European Trademark Attorney
Dipl.-Ing. Jürgen Klinghardt

Bremen, 18. Februar 2002

Unser Zeichen: 610103 UST/ame
Durchwahl: 0421/36 35 13

Anmelder/Inhaber: DRAGOCO ... AG
Amtsaktenzeichen: Neuanmeldung

DRAGOCO ... AG
Dragocostraße 1, 37601 Holzminden

Synergistische Mischungen von 1,2-Alkandiolen

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der antimikrobiellen Wirkstoffe und insbesondere antimikrobielle Wirkstoffe, in denen ein unverzweigtes (geradkettiges) 1,2-Alkandiol in einer antimikrobiell wirksamen Menge vorliegt.

In der kosmetischen und pharmazeutischen sowie in der Lebensmittelindustrie besteht ein beständiger Bedarf an Mitteln mit antimikrobiellen Eigenschaften, insbesondere zur Konservierung ansonsten verderblicher Produkte (wie z.B. Kosmetika, pharmazeutische Produkte oder Lebensmittel), aber auch zur unmittelbaren kosmetischen oder therapeutischen Behandlung von Mikroorganismen, welche einen nachteiligen Einfluss auf den menschlichen oder tierischen Körper besitzen können. Exemplarisch hingewiesen sei auf Mikroorganismen, die Körpergeruch, Akne, Mykosen oder dergleichen verursachen können.

Zwar werden in den angesprochenen technischen Bereichen bereits eine Vielzahl antimikrobieller Wirkstoffe eingesetzt, doch wird weiterhin nach Alternativen gesucht, um gezielte Spezialbehandlungen durchführen und/oder Nebenwirkungen reduzieren zu können. Bei der Suche nach alternativen antimikrobiell und insbesondere konservierend wirkenden Mitteln ist dabei allerdings zu beachten, dass die im kosmetischen, pharmazeutischen und/oder Nahrungsmittelbereich verwendeten Substanzen

- toxikologisch unbedenklich,
 - gut hautverträglich,
 - stabil (insbesondere in den üblichen kosmetischen und/oder pharmazeutischen Formulierungen),
 - weitgehend und vorzugsweise vollständig geruchlos sowie
 - preiswert herstellbar (d.h. unter Einsatz von Standardverfahren und/oder ausgehend von Standardprekursoren)
- sein müssen.

Die Suche nach geeigneten (Wirk-)Substanzen, die eine oder mehrere der genannten Eigenschaften in ausreichendem Maße besitzen, ist dem Fachmann dadurch erschwert, dass keine klare Abhängigkeit zwischen der chemischen Struktur einer Substanz einerseits und ihrer biologischen Aktivität gegenüber bestimmten Mikroorganismen (Keimen) sowie ihrer Stabilität andererseits besteht. Des Weiteren gibt es keinen vorhersehbaren Zusammenhang zwischen der antimikrobiellen Wirkung, der toxikologischen Unbedenklichkeit, der Hautverträglichkeit und der Stabilität einer Substanz.

Gemäß einem ersten Aspekt betrifft die Erfindung Mischungen aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen. Hierbei sind die Anteile der besagten Diole in der Mischung vorzugsweise so eingestellt, dass ihre antimikrobielle Wirkung synergistisch verstärkt ist. Zu den besagten 1,2-Alkandiolen gehören insbesondere 1,2-Pentandiol, 1,2-Hexandiol, 1,2-Octandiol und 1,2-Decandiol. Neben den genannten 1,2-Alkandiol-Mischungen können weitere (z.B. übliche) antimikrobielle Wirkstoffe vorhanden sein.

Die Erfindung beruht auf der überraschenden Erkenntnis, dass unverzweigte 1,2-Alkandiole mit einer Kettenlänge im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen einen synergistisch verstärkten antimikrobiellen Effekt zumindest gegenüber ausgewählten Keimen zeigen, wenn man sie mit einem zweiten oder weiteren unverzweigten 1,2-Alkandiolen desselben Kettenlängenbereichs kombiniert, wobei die Kettenlängen des ersten und des zweiten bzw. der weiteren unverzweigten 1,2-Alkandiole allerdings unterschiedlich sind.

Insbesondere hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Mischungen aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen unterschiedlicher Kettenlängen hervorragend zur Konservierung ansonsten verderblicher Artikel (siehe oben) verwendet werden können.

Möchte der Fachmann zur antimikrobiellen Behandlung einer Oberfläche (z.B. eines menschlichen oder tierischen Körpers) oder zur Konservierung eines ansonsten verderblichen Artikels (z.B. einer kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierung) eine Mischung aus beispielsweise zwei unverzweigten 1,2-Alkandiolen einsetzen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, kann er unter sämtlichen denkbaren Paarungen eine besonders geeignete Paarung auf folgendem Wege auswählen:

1. Bestimmen des unverzweigten 1,2-Alkandiols mit einer Kettenlänge im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen mit der stärksten Einzelwirkung.
2. Kombinieren des 1,2-Alkandiols mit der stärksten Einzelwirkung mit jedem anderen unverzweigten 1,2-Alkandiol einer Kettenlänge im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen.
3. Bestimmen derjenigen Kombination gemäß 2., welche die stärkste antimikrobielle Wirkung besitzt.

Mit der vorstehend skizzierten Vorgehensweise wird der Fachmann in der Regel zu der wirksamsten, immer aber zu einer sehr guten Kombination von 1,2-Alkandiolen im genannten Kettenlängenbereich gelangen. Er sei darauf

hingewiesen, dass die erfindungsgemäßen Alkandiol-Mischungen zum Teil zwar gegenüber bestimmten Keimen eine synergistisch erhöhte antimikrobielle Wirkung besitzen, gegenüber anderen Keimen jedoch lediglich eine Wirkung, die der Summe ihrer Einzelwirkungen entspricht oder gar antagonistisch verschlechtert ist.

Obwohl sich die Fachwelt bereits umfangreich mit den antimikrobiellen Eigenschaften von 1,2-Diolen befasst hatte, gab es bislang keinen Hinweis, dass Mischungen aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, eine im Einzelfall deutlich verbesserte antimikrobielle Wirkung (zumindest gegenüber ausgewählten Keimen) besitzen. Der Stand der Technik gab auch keine Anregung, derartige Mischungen (Kombinationen) als antimikrobielle Wirkstoffe einzusetzen.

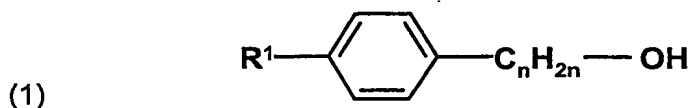
So ist aus der JP 11322591 A zwar bekannt, dass die Dosis bestimmter konventioneller antiseptischer Mikrobizide reduziert werden kann, indem ein 1,2-Alkandiol mit beispielweise 5, 6 oder 8 C-Atomen in der Kette zugesetzt wird, doch ergibt sich hieraus nicht, dass eine Mischung aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, einen antimikrobiellen (Kombinations-)Wirkstoff darstellen, welcher gegenüber zumindest ausgewählten Keimen eine extrem hohe Wirksamkeit besitzt.

Ganz ähnlich offenbart die JP 11310506 einen synergistischen Effekt bei der Kombination von Paraben mit 1,2-Pentandiol, 1,2-Hexandiol oder 1,2-Octandiol. Die der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Erkenntnis der synergistischen Verstärkung der antimikrobiellen Eigenschaften der besagten 1,2-Alkandiole ergibt sich aus der JP 11310506 A jedoch ebenfalls nicht.

In der US 6,123,953 werden bestimmte synergistische Effekte zwischen einem 1,2-Alkandiol einer Kettenlänge im Bereich von 5 bis 14 Kohlenstoffatomen und einem Glyceryl-Polymethacrylat-Gel beschrieben. Das US-Dokument offenbart jedoch keine Kombination von 1,2-Alkandiolen und schon gar nicht derartige

Kombinationen (Mischungen) mit einer antimikrobiellen Wirkung, welche gegenüber der Wirkung der Einzelsubstanzen erhöht ist.

Die EP 0 524 548 A1 offenbart bestimmte antimikrobiell wirksame Mischungen, die neben (A) einem antimikrobiell wirksamen aromatischen Alkohol der Formel 1,



in der R² Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, (B) ein antimikrobiell wirksames 1,2- oder 1,3-Diol der Formel R² -CHOH-(CHR³)_x-CH₂OH enthalten, wobei x = 0 oder 1 ist und wenn x = 0 ist, R² eine Alkylgruppe mit 6 bis 22 C-Atomen oder eine Alkoxymethyl- oder 2-Hydroxyalkoxymethylgruppe mit jeweils 6 bis 22 C-Atomen in der Alkoxygruppe ist, und wenn x = 1 ist, die Gruppe R² Wasserstoff ist und R³ eine der vorgenannten Bedeutungen von R² hat, wobei die Komponenten im Gewichtsverhältnis 9:1 bis 1:9 vorliegen. Die offenbarten antimikrobiell wirksamen Mischungen werden als geeignet zur Herstellung antiseptisch wirksamer Hautreinigungsmittel und zur Konservierung wässriger Zubereitungen mikrobiell abbaubarer oder verderblicher Stoffe bezeichnet. Diese technische Lehre legt es aber nicht nahe, zwei, drei oder mehr unverzweigte 1,2-Alkandiole, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, zu vermischen und die erhaltene Mischung als antimikrobiellen Wirkstoff einzusetzen. Insbesondere gibt die EP 0 524 548 A1 keinen Hinweis auf die Möglichkeit, dass derartige Alkandiol-Mischungen eine synergistisch verstärkte antimikrobielle (Kombinations-)Wirkung besitzen könnten, so dass insbesondere (wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung möglich) auf die aromatischen Alkohole der Formel 1 verzichtet werden könnte.

Die JP 10053510 offenbart Kombinationen von Pentandiol und Phenoxyethanol als antiseptische Mittel für Kosmetika.

Die DE 199 24 496 A1 offenbart zur Bekämpfung menschlichen Körpergeruches Mischungen aus mindestens einem mehrwertigen Alkohol mit 5 bis 15 Kohlenstoffatomen (z.B. 1,2-Pentan-, Hexan- oder Octandiol) und einem Zitronensäure-Trialkylester.

In der EP 1 000 542 A1 sind Kombinationen aus 2,4,6-Cycloheptatrien-1-on-2-hydroxy-4(1-methyl-ethyl) mit bestimmten Polyolen beschrieben. Als Polyol können dabei auch 1,2-Octandiol, 1,2-Pentandiol und/oder Octoxyglycerin eingesetzt werden. Hierin ist aber kein Hinweis zu sehen auf die Verwendung einer Mischung aus 1,2-Octandiol und 1,2-Pentandiol oder einer sonstigen Mischung aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen als antimikrobieller Wirkstoff. Die Funktion, die in der EP 1 000 542 A1 offenbart wird, 1,2-Alkandiole bleibt vielmehr unklar, insbesondere entsteht aus Absatz [0048] der EP 1 000 542 A1 der Eindruck, sie würden ohne Anwesenheit des besagten Cycloheptatrienon-Derivats (oder alternativ eines Natrium-Capryl-Lactyl-Lactylats) nur eine ungenügende antimikrobielle Wirksamkeit besitzen.

WO 99/56715 und WO 99/56716 befassen sich mit der Verwendung von 1,2-Hexandiol als Deodorant oder Antitranspirant. Auch sie offenbaren nicht eine synergistische Verstärkung der antimikrobiellen Wirksamkeit durch Kombinationen bestehend aus mindestens zwei Diolen der allgemeinen Formel 1.

Darüber hinaus befasst sich eine Reihe weiterer Dokumente mit Anwendungen von 1,2-Diolen, ohne jedoch auf eine synergistische Verstärkung von deren antimikrobieller Wirksamkeit durch Kombinationen bestehend aus mindestens zwei Diolen einzugehen. Hingewiesen sei insoweit auf die folgenden Dokumente: FR 2,755,371; WO 99/11237; WO 99/56715; JP 20 0044419; JP 11 335258; JP 10 053510; J. Food Sc. 42(3), 699-701; DE 199 24 496 und JP 20 0148720.

Angesichts der umfassenden Untersuchungen zur antimikrobiellen Wirksamkeit einzelner Dirole mit einer Kettenlänge im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen war es nun besonders überraschend, dass Mischungen aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, eine stark synergistische Wirksamkeit zeigen und den einzeln dosierten 1,2-Diolen des gleichen

Kettenlängenbereiches bei gleicher Konzentration insbesondere im Hinblick auf die Keimzeit-Reduktion deutlich überlegen sind. Insbesondere kann lediglich mit den besagten erfindungsgemäßen Mischungen im Einzelfall ein KBE-Wert (KBE = Anzahl koloniebildender Einheiten) von 0 erreicht werden.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung einer Mischung aus (a) 1,2-Hexandiol und 1,2-Octandiol, (b) 1,2-Hexandiol und 1,2-Decandiol, (c) 1,2-Pentandiol, 1,2-Hexandiol und 1,2-Octandiol, (d) 1,2-Hexandiol, 1,2-Octandiol und 1,2-Decandiol oder (e) 1,2-Pentandiol, 1,2-Hexandiol und 1,2-Decandiol. Vergleiche hierzu auch die Beispiele weiter unten.

Bezogen auf die Gesamtmasse der Mischung der Diole sollte der Anteil jedes einzelnen Diols im Bereich von 1 bis 99 Gew.-% liegen, vorzugsweise aber im Bereich von 20 bis 80 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen 1,2-Diol-Mischungen sind nicht nur zur Konservierung verderblicher Produkte wie z.B. Kosmetikprodukten, pharmazeutischen Produkten oder Lebensmitteln geeignet, sondern können aufgrund ihrer synergistisch verstärkten antimikrobiellen Wirksamkeit auch

- (a) zur kosmetischen Behandlung von Körpergeruch verursachenden Mikroorganismen,
- (b) zur kosmetischen Behandlung von Akne verursachenden Mikroorganismen,
- (c) zur kosmetischen Behandlung von Mykosen verursachenden Mikroorganismen und

(d) zur Behandlung von Mikroorganismen auf oder in unbeliebter Materie eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Mischungen entfalten ihre synergistische Wirkung gegenüber einer Vielzahl von gram-positiven Bakterien, gram-negativen Bakterien, Schimmelpilzen und Hefen. Eine besonders gute Wirkung besteht gegenüber gram-negativen Bakterien wie *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa*, gegenüber Hefen wie *Candida albicans* und gegenüber Pilzen wie *Aspergillus niger*. Als besonders vorteilhaft ist hierbei die sehr gute Wirksamkeit der erfindungsgemäßen 1,2-Diol-Mischungen gegenüber *Aspergillus niger*, einem nur sehr schwer zu bekämpfenden Schimmelpilz, zu betrachten, denn bei Verwendung einzelner 1,2-Diole mit einer Kettenlänge im

Bereich von 5 bis 10 C-Atomen lässt sich dessen KBE-Wert nach eigenen Untersuchungen nicht bis auf den Wert 0 reduzieren.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch entsprechende Verfahren zur kosmetischen und/oder therapeutischen Behandlung von Keimen, und zwar insbesondere von (a) Körpergeruch verursachenden Mikroorganismen, (b) Akne verursachenden Mikroorganismen und/oder (c) Mykosen verursachenden Mikroorganismen, umfassend die topische Applikation einer antimikrobiell wirksamen Menge eines Gemisches aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, wobei die Anteile der besagten Diole in der Mischung so eingestellt sind, dass ihre antimikrobielle Wirkung synergistisch verstärkt ist.

Bevorzugte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahrens entsprechen den vorstehend erläuterten bevorzugten Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Verwendung.

Die menschliche Haut wird von einer Vielzahl verschiedener Mikroorganismen besiedelt, zu denen die vorstehend bereits genannten Mikroorganismen ebenso wie andere gehören. Die meisten dieser Mikroorganismen sind nicht pathogen und für den physiologischen Zustand der Haut und für deren Geruch irrelevant. Andere hingegen können den gesunden Zustand der Haut maßgeblich beeinflussen. Einige, die menschliche Hautflora stark beeinflussende Mikroorganismen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Wie eigene Untersuchungen jetzt zeigten, sind die erfindungsgemäßen synergistisch wirksamen Mischungen aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, nicht nur gegenüber den vorstehend bereits bezeichneten Keimen sondern auch gegenüber *Staphylococcus epidermidis*, *Brevibacterium epidermidis*, *Propionibacterium acnes* sowie gegenüber *Trichophyton*- und *Epidermophyton*-Arten gut wirksam, so dass sie auch als Mittel zur Behandlung (Bekämpfung) von Achsel- und Fußgeruch bzw. Körpergeruch im allgemeinen, als Mittel zur Bekämpfung von Akne, als

Antischuppenmittel und zur Behandlung von Mykosen (insbesondere Dermatonmykosen) eingesetzt werden können (vergleiche erneut Tabelle 1).

Tabelle 1:

Mikroorganismen:	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Achselgeruch; allg. Körpergeruch
<i>Staphylococcus aureus</i>	Atopische Ekzeme; Wundinfektion
<i>Corynebacterium xerosis</i>	Achselgeruch
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	Achselgeruch; Fußgeruch
<i>Propionibacterium acnes</i>	Akne
<i>Escherichia coli</i>	Wundinfektionen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Wundinfektionen
<i>Malassezia furfur</i> (syn. <i>Pityrosporum ovale</i>)	Schuppenbildung
<i>Candida albicans</i>	Allg. Candidosen
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Haut- und Nagelmykosen
<i>Trichophyton rubrum</i>	Haut- und Nagelmykosen
<i>Epidermophyton floccosum</i>	Haut- und Nagelmykosen
<i>Aspergillus niger</i>	Schimmelbefall

Hierzu sei ergänzend folgendes bemerkt:

Durch den bakteriellen Abbau im Schweiß enthaltener, körpereigener Stoffe wie z.B. ungesättigter Fettsäuren entstehen aus mehr oder minder schwach riechenden Vorstufen unangenehm riechende Zersetzungsprodukte, die das körperliche Wohlbefinden stark beeinflussen können. Zur Verhinderung der Entstehung der für Körpergeruch verantwortlichen Substanzen verwendet man in der Kosmetik Produkte, die entweder die Bildung von Körperschweiß unterbinden (sogenannte Antiperspirantien) oder Substanzen, die das Wachstum der für die Geruchsbildung verantwortlichen Bakterien der menschlichen Haut hemmen (Deodorantien). Bakterienarten wie *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis* und *Brevibacterium epidermidis* sind maßgeblich für die

Bildung von Achsel- und Fußgeruch, bzw. Körpergeruch im allgemeinen verantwortlich. In der kosmetischen Industrie besteht daher ein beständiger Bedarf an neuen Mitteln zur Behandlung dieser und anderer Körpergeruch (einschließlich Achsel- und Fußgeruch) verursachenden Mikroorganismen.

Ein Akne verursachender Mikroorganismus ist *Propionibacterium acnes*, bei dem es sich um einen anaerob wachsenden Keim handelt. Die kosmetische Industrie sucht beständig nach Mitteln zur Behandlung dieses Keimes und anderer Akne verursachender Mikroorganismen.

Alle Bereiche der menschlichen Haut können von Mykosen (insbesondere Dermatomykosen und Nagelmykosen) befallen werden. Besonders häufig sind Hautareale betroffen, auf welchen sich durch das Tragen von Kleidung, Schuhwerk oder Schmuck Feuchtigkeit und Wärme stauen können. Als besonders unangenehm empfunden werden Pilzkrankungen der Finger- und Fußnagelbereiche. Maßgeblich verantwortlich für die Bildung von Mykosen sind häufig verschiedene *Trichophyton*- und *Epidermophyton*-Arten. Die kosmetische Industrie sucht beständig nach neuen Mitteln zur Behandlung dieser und anderer Mykosen verursachenden Mikroorganismen.

Unter "Behandlung" wird dabei im Rahmen des vorliegenden Textes jede Form der Einflussnahme auf die betreffenden Mikroorganismen verstanden, bei der die Vermehrung dieser Mikroorganismen gehemmt und/oder die Mikroorganismen getötet werden.

Vorzugsweise liegt die Einsatzkonzentration der erfindungsgemäßen Mischungen aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen, bei Verwendung als Konservierungsmittel in einem Nahrungsmittel oder als antimikrobieller Wirkstoff in einem kosmetischen bzw. pharmazeutischen Endprodukt im Bereich zwischen 0,01 und 30 Gew.-%, besonders bevorzugt aber im Bereich zwischen 0,1 und 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse des Nahrungsmittels bzw. Endprodukts.

Auch in einem bevorzugten erfindungsgemäßen Verfahren zur kosmetischen und/oder therapeutischen Behandlung von (a) Körpergeruch verursachenden Mikroorganismen, (b) Akne verursachenden Mikroorganismen und/oder (c) Mykosen verursachenden Mikroorganismen liegt die Einsatzkonzentration der erfindungsgemäßen, synergistisch wirksamen Mischungen im Bereich zwischen 0,01 und 30 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich zwischen 0,1 und 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse des kosmetischen oder pharmazeutischen Produktes, welches die Mischung umfasst.

Die synergistisch wirksamen Diolgemische können hierbei (a) prophylaktisch oder (b) im Bedarfsfall zum Einsatz kommen.

Die Konzentration der z.B. täglich zu applizierenden Wirkstoffmenge ist unterschiedlich und hängt vom physiologischen Zustand des Probanden sowie individualspezifischen Parametern wie Alter oder Körpergewicht ab. Die erfindungsgemäßen synergistisch wirksamen Diolgemische können sowohl allein, als auch in Kombination mit weiteren antimikrobiell wirksamen Substanzen zum Einsatz gelangen.

Es sei darauf hingewiesen, dass der Begriff 1,2-Diol im Rahmen des vorliegenden Textes sowohl das entsprechende 2S-konfigurierte Enantiomer als auch das 2R-konfigurierte Enantiomer sowie beliebige Mischungen aus diesen 2S- und 2R-konfigurierten Enantiomeren umfasst. Aus kommerziellen Gründen ist es zwar besonders vorteilhaft, Gemische von Razematen der jeweiligen Dirole zur Bekämpfung von Mikroorganismen einzusetzen, da diese synthetisch besonders leicht zugänglich sind, die reinen Enantiomere oder nicht-razemische Mischungen dieser Enantiomere sind aber ebenfalls für die erfindungsgemäßen Zwecke geeignet.

Die vorliegende Erfindung betrifft schließlich auch entsprechende antimikrobielle Zusammensetzungen, umfassend:

- (a) eine Mischung aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, sowie
- (b) eine zu der besagten Mischung kompatible Trägersubstanz.

Hinsichtlich der bevorzugten Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen antimikrobiellen Zusammensetzungen gilt das Vorgesagte entsprechend.

Zusammensetzungen, die ein synergistisch wirksames erfindungsgemäßes Gemisch enthalten, werden, insbesondere soweit sie gegen Körpergeruch verursachende Keime eingesetzt werden, in der Regel topisch in Form von Lösungen, Cremes, Lotionen, Gelen, Sprays oder dergleichen appliziert. Für andere Zwecke ist in manchen Fällen eine orale (Tabletten, Kapseln, Pulver, Tropfen), intravenöse, intraokulare, intraperitoneale oder intramuskuläre Applikation oder eine Applikation in Form eines imprägnierten Verbands sinnvoll.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen unter Bezugnahme auf die beigelegte Figur näher erläutert:

Beispiel 1: Prüfung der ausreichenden Konservierung durch synergistisch wirksame 1,2-Diol-Gemische

Eine Prüfung auf ausreichende Konservierung erfolgte gemäß Europäischem Arzneibuch.

Die Prüfung besteht somit aus der Kontamination der Zubereitung, wenn möglich in ihrem Endverhältnis, mit einem vorgeschriebenen Inokulum geeigneter Mikroorganismen, der Lagerung der beimpften Zubereitung bei einer bestimmten Temperatur, der Entnahme der Proben aus dem Behältnis in bestimmten Zeitabständen und der Bestimmung der Anzahl der Mikroorganismen in den so entnommenen Proben. Die konservierenden Eigenschaften sind ausreichend, wenn sich unter den Bedingungen der Prüfung eine eindeutige Verminderung oder gegebenenfalls keine Vermehrung der Keimzahl in den beimpften Zubereitungen nach den vorgeschriebenen Zeiten bei den vorgeschriebenen Temperaturen ergibt. Experimentelle Details der Versuchsdurchführung sind im Europäischen Arzneibuch (ISBN 3-7692-2768-9; Nachtrag 2001 zur 3. Ausgabe, Seite 421-422, Kapitel 5.1.3) beschrieben.

Testkeime:

Folgende Mikroorganismen-Stämme wurden für die Tests auf ausreichende Konservierung verwendet:

A: *Escherichia coli* ATCC 8739

B: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027

C: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

D: *Candida albicans* ATCC 10231

E: *Aspergillus niger* ATCC 16404

Die anfängliche Keimzahl (KBE/g; „0“-Wert“) lag bei den unterschiedlichen Testreihen im Bereich von 240 000 bis 300 000.

Formulierung:

Für die Tests auf ausreichende Konservierung wurden (a) in Betracht gezogene, potentiell synergistisch wirksame Gemische, sowie (b) zu Vergleichszwecken die entsprechenden unvermischten 1,2-Diole in O/W-Emulsionen eingearbeitet.

Tabelle 2 zeigt beispielhaft die Rezeptur für ein erfindungsgemäßes Gemisch aus 1,2-Hexandiol (2%) und 1,2-Octandiol (1%). Die Variation der Gesamtkonzentration an 1,2-Diolen oder 1,2-Diolgemischen in den O/W-Emulsionen wurde durch Erhöhung bzw. Erniedrigung des Wasseranteils ausgeglichen, so dass ansonsten identische Rezepturen in Summe immer 100 Gewichtsteile umfassten.

Tabelle 2: Beispielformulierung für eine O/W-Emulsion enthaltend ein 1,2-Hexandiol (2%)/1,2-Octandiol (1%)-Gemisch

Rohstoff (z.T. Handelsname angegeben)	Hersteller	Gew.-%
Wasser, keimarm		76,1
Citronens. 10% ig		0,4
Dragophos S	DRAGOCO	2

PCL Liquid	DRAGOCO	3
Isodragol	DRAGOCO	7
Lanette 18	COGNIS	4,5
Dracorin GMS	DRAGOCO	2
Dow Corning 200 fluid	Dow Corning	2
1,2-Hexandiol		2
1,2-Octandiol		1
Summe		100

Ergebnis:

Die Ergebnisse der Konservierungsmittel-Belastungstests zu den untersuchten 1,2-Diolen und 1,2-Diol-Gemischen sind in Tabelle 3 dargestellt. Überraschenderweise zeigte sich, dass 1,2-Diolgemische bestehend aus definierten Mengenverhältnissen an 1,2-Pentandiol, 1,2-Hexandiol, 1,2-Octandiol und/oder 1,2-Decandiol eine weitaus höhere Wirksamkeit aufweisen als die in gleich hoher Konzentration dosierten Einzelsubstanzen. Dies zeigt sich vor allem in den nach 28 Tagen verbleibenden Rest-Keimzahlen. Besonders wirksam erwiesen sich hierbei binäre und ternäre Gemische von 1,2-Hexandiol mit 1,2-Pentandiol und/oder 1,2-Octandiol. Die Konzentration koloniebildender Einheiten (KBE) konnte bei allen 5 Testkeimen (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* und *Aspergillus niger*) im gewählten Testzeitraum auf den bevorzugt anzustrebenden 0-Wert reduziert werden.

Wie aus Tabelle 3 sowie Fig. 1 (Test auf ausreichende Konservierung für *Aspergillus niger* über einen Zeitraum von 28 Tagen; logarithmische Darstellung der Keimzahlreduktion für 1,2-Hexandiol (3% in O/W-Emulsion), für 1,2-Octandiol (3%) sowie für ein 1,2-Hexandiol/1,2-Octandiol-Gemisch (Mengenverhältniss 2:1; Dosierung ebenfalls 3%) ersichtlich ist, konnte bei *Aspergillus niger*, einem hinsichtlich der Konservierung industrieller Produkte besonders problematischen Keim, die Keimzahl durch Verwendung der erfindungsgemäßen Mischungen innerhalb von 28 Tagen auf 0 reduziert werden. Die zu Vergleichszwecken ebenfalls in einer Dosierung von 3% getesteten Einzelsubstanzen (1,2-

Pentandiol, 1,2-Hexandiol, 1,2-Octandiol und 1,2-Decandiol; Tabelle 3) ermöglichten bei *Aspergillus niger* hingegen keine Reduktion der Anzahl koloniebildender Einheiten (KBE) bis auf den gewünschten 0-Wert. Die Testreihen (Fig. 1 und Tab. 3) zeigen somit beispielhaft, dass 1,2-Diolgemische bestehend aus mindestens zwei unterschiedlichen Mitgliedern der Gruppe, die aus 1,2-Pentandiol, 1,2-Hexandiol, 1,2-Octandiol und 1,2-Decandiol besteht, eine synergistisch verstärkte Wirksamkeit besitzen.

Die synergistische Wirksamkeitsverstärkung der erfindungsgemäßen Diol-Gemische lässt sich basierend auf den vorliegenden Daten auch anhand der Gleichung von Kull (F.C. Kull et al.; Applied Microbiology Vol. 9, p. 538-541 (1961); David C. Steinberg; Cosmetics & Toiletries Vol. 115 (No. 11), p. 59-62; November 2000; zur Berechnungsmethode siehe auch Tabelle 4) beweisen. Die Kull'sche Gleichung gestattet es, die Reinsubstanzen und die daraus hergestellten Wirkstoffmischungen hinsichtlich Ihrer antimikrobiellen Wirksamkeit zu vergleichen. Bestimmt wird hierbei der sogenannte Synergie-Index (SI), der ein Maß für eine synergistische, aber auch für eine eventuell antagonistische Wirksamkeit eines antimikrobiell wirksamen Gemisches darstellt. Ein synergistischer Effekt ist evident, wenn der ermittelte SI-Wert kleiner 1 ist. Errechnet sich ein SI von exakt 1 liegt hingegen ein rein additiver Effekt von zwei antimikrobiell wirksamen Substanzen vor. Bei einem SI-Wert größer als 1 liegt hingegen ein (häufig unerwünschter) antagonistischer Effekt vor.

Nachfolgend ist beispielhaft die Berechnung des SI-Wertes für die Behandlung von *Aspergillus niger* mit einer Mischung aus 1,2-Hexandiol und 1,2-Octandiol (Verhältnis 2:1) nach einer Inkubationsphase von 14 Tagen dargestellt (Tabelle 4). Der berechnete SI von 0,106 zeigt deutlich, dass ein 2:1-Gemisch von 1,2-Hexandiol und 1,2-Octandiol eine stark synergistische Wirkstoffkombination darstellt. Der 28-Tage SI-Wert konnte nicht ermittelt werden, da nach dieser Inkubationsphase die Keimzahlen bei Verwendung der Diol-Mischung bei 0 lagen (vergleiche Tabelle 3). In diesem Sonderfall lässt sich die Kull'sche Gleichung nicht anwenden; der Synergismus ist aber natürlich aufgrund der Keimzahl 0 ohnehin evident.

Tabelle 4: Berechnung des Synergie-Index (SI) für 1,2-Hexandiol/1,2-Octandiol (Massenverhältnis: 2:1; Dosierung in O/W-Emulsion: 3%; Testkeim: *Aspergillus niger*)

	A	B	C
	1,2-Hexandiol	1,2-Octandiol	1,2-Hexandiol + 1,2-Octandiol; Massenverhältnis: 2:1
<i>Aspergillus niger</i> : 14 Tage [KBE/ml]	28000	1000	300
Kull's Gleichung: $SI = CxD/A + CxE/B$			
A: Keimzahl für Substanz A	28000		
B: Keimzahl für Substanz B	1000		
C: Keimzahl für A + B Gemisch	300		
D: Menge von A in C	0,66		
E: Menge von B in C	0,33		
SI: Synergie Index	0,106		
Literatur : Synergie Index:			
D.C.Steinberg; Cosmetics & Toiletries 115 (11); p. 59-62 (2000)			
F.C.Kull et al.; Applied Microbiology 9; p. 538-541 (1961)			

Beispiel 2: Ermittlung der Minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber diversen Keimen und Berechnung von Synergie-Indices auf Basis von MHK-Werten

Vorbemerkung:

Die Erkenntnis, dass die erfindungsgemäßen 1,2-Diolgemische über Ihre Verwendung als Konservierungsmittel hinaus auch zur Bekämpfung von Keimen geeignet sind, die z.B. für Körpergeruch verantwortlich sind, geht auf

Untersuchungsreihen zurück, in denen die besonders relevanten Keime *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis* und *Brevibacterium epidermidis* untersucht wurden. Hierbei wurden neben den MHK-Werten für *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis* und *Brevibacterium epidermidis* ebenfalls die entsprechenden Synergie-Indices der erfindungsgemäßen, synergistisch wirksamen Gemische bestimmt (vergleiche Tabelle 7).

Darüber hinaus zeigten die MHK-Bestimmungen, dass die beanspruchten 1,2-Diolgemische auch gegenüber weiteren Testkeimen wie *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Propionibacterium acnes* überraschend gut wirksam sind, wodurch die beanspruchten Diolgemische auch als Mittel gegen Mykosen oder Akne Einsatz finden können.

Lediglich gegenüber *Malassezia furfur* ergab sich ein antagonistischer Effekt.

Allgemeine Testbedingungen:

Der Nachweis der antimikrobiellen Wirkung der reinen 1,2-Diole sowie der erfindungsgemäßen Diol-Gemische erfolgte mit Hilfe des Agardilutionsverfahrens in Anlehnung an DIN 58 940/ICS und DIN 58 944/ICS. Es wurden Petrischalen von 9,0 cm Durchmesser mit 13,5 ml frisch hergestelltem und bei 50 °C flüssig gehaltenem Mueller-Hinton-Agar (Merck, Art. 1.05437 bzw. Wilkins-Chalgren-Agar-Boillon, Oxoid, Art. CM 643, supplementiert mit 10 g Agar-Agar/Liter) beschickt, denen die verschiedenen Konzentrationen der verdünnten Proben in 10 Vol-% = 1,5 ml zugesetzt wurden. Für den Testkeim *Malassezia furfur* wurde Mueller-Hinton-Agar verwendet, der 3% Tween80 (Merck, Art. 8.22 187) enthielt.

Jeweils 5 ml der Proben wurden in Aqua dest. verdünnt und auf 10 ml aufgefüllt. Durch fortlaufende 1:2-Verdünnung dieses Ansatzes mit Aqua dest., wurden die weiteren Testkonzentrationen der jeweiligen Verdünnungsreihen, die in Form geometrischer Reihen angelegt wurden, hergestellt.

Durch eine weitere Verdünnung mit dem Testagar (1,5 ml Probe bzw. entsprechender Verdünnungen + 13,5 ml Agar) wurden jeweils 10-fach niedrigere Endkonzentrationen erreicht (entspricht einer Anfangskonzentration

von jeweils 50000 ppm). Pro Testkonzentration und Nährmedium wurden zwei Agarplatten gegossen.

Es wurden folgende Kontrollen mit jeweils zwei Agarplatten durchgeführt:

- | | |
|---|-------------|
| K1: 15,0 ml Mueller-Hinton-Agar | (unbeimpft) |
| K2: 13,5 ml Mueller-Hinton-Agar + 1,5 ml Aqua dest | (unbeimpft) |
| K3: 13,5 ml Mueller-Hinton-Agar + 1,5 ml Aqua dest | (beimpft) |
| K4: 15,0 ml Mueller-Hinton-Agar | (beimpft) |
| K5: 15,0 ml Mueller-Hinton-Agar + 3% Tween 80 | (unbeimpft) |
| K6: 13,5 ml Mueller-Hinton-Agar + 3% Tween 80 + 1,5 ml Aqua dest. | (unbeimpft) |
| K7: 13,5 ml Mueller-Hinton-Agar + 3% Tween 80 + 1,5 ml Aqua dest. | (beimpft) |
| K8: 15,0 ml Mueller-Hinton-Agar + 3% Tween 80 | (beimpft) |
| K9: 15,0 ml Wilkins-Chalgren-Agar | (unbeimpft) |
| K10: 13,5 ml Wilkins-Chalgren Agar + 1,5 ml Aqua dest. | (unbeimpft) |
| K11: 13,5 ml Wilkins-Chalgren Agar + 1,5 ml Aqua dest. | (beimpft) |
| K12: 15,0 ml Wilkins-Chalgren Agar + 1,5 ml Aqua dest. | (beimpft) |

Nach Verfestigung und Trocknung (ca. 1 h bei 37 °C) wurden die Testplatten punktförmig mit jeweils 1 µl der in den nachfolgend aufgeführten Testkeimsuspensionen beimpft. Zur Überprüfung von Reinheit und Identität wurden die aerob wachsenden Bakterien (*Brevibacterium epidermidis*, *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epidermidis*) auf Columbia Blut-Agar (BioMérieux, Art. 43049). Der Schimmelpilz *Aspergillus niger*, die Hefe *Candida albicans* und die beiden Hautpilze *Trichophyton mentagrophytes* und *Epidermophyton floccosum* wurden auf Sabouraud-Agar (BioMérieux, Art. 43555) kultiviert. *Malassezia furfur* wurde auf Sabourad-HLT-Agar mit Enthemmern (Zusatz von 3% Tween80: 1%; Lecithin: 0,3%; Histidin: 0,1%; Merck, Art. 1.18368) angezüchtet. *Propionibacterium acnes* wurde auf Schaedler-Agar (BioMérieux, Art. 43273) kultiviert. Weitere Angaben zu den Testkeimen sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Testkeime (Stammbezeichnungen) und Keimzahlen

Testkeim	Stammbezeichnung	KBE*/ml
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	ATCC 35514	$2,8 \times 10^7$
<i>Corynebacterium xerosis</i>	ATCC 7711	$2,1 \times 10^7$
<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC 11829	$2,0 \times 10^8$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228	$2,2 \times 10^7$
<i>Malassezia furfur</i>	DSM 6171	$3,0 \times 10^7$
<i>Epidermophyton floccosum</i>	CBS 55384	$2,1 \times 10^7$
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	CBS 26379	$3,3 \times 10^7$
KBE*=koloniebildende Einheiten		

Die Herstellung der Testkeimsuspensionen der aerob wachsenden bakteriellen Keime erfolgte durch Bebrütung von Mueller-Hinton-Bouillon (Merck, Art. 1.10293) bei 36 °C, die mit wenigen Einzelkolonien der jeweiligen Testkeime beimpft worden war. Nach dem Erreichen einer deutlichen Trübung wurde den Suspensionen so viel sterile Nährbouillon zugegeben, dass deren Trübung dem McFarland Standard 0,5 entsprach (ca. $1,5 \times 10^8$ KBE/ml).

Zur Herstellung der übrigen Testkeimsuspensionen wurden die Teststämme auf den oben genannten, festen Nährmedien kultiviert, mittels sterilem Tupfer abgeerntet und in so viel Mueller-Hinton-Bouillon aufgenommen bzw. verdünnt, dass die Trübung der Suspensionen dem McFarland Standard 0,5 entsprach.

Alle Testkeimsuspensionen, mit Ausnahme von *Propionibacterium acnes*, wurden nochmals mit steriler Bouillon 1:10 verdünnt und deren Keimzahl im Oberflächenverfahren per Spiralometer ermittelt (Ergebnisse: siehe Tabelle 5).

Die inokulierten Platten wurden unter den in Tabelle 6 angegebenen Bedingungen bebrütet und anschließend ausgewertet. Als MHK (Minimale Hemmkonzentration) wurde die niedrigste Wirkstoffkonzentration angesehen, bei der makroskopisch kein Wachstum vorhanden ist. Minimales, kaum sichtbares Wachstum oder wenige kleine Einzelkolonien wurden als Hemmung bewertet.

Tabelle 6: Inokulation und Bebrütung

Testkeim	Stamm-Bez.	Wachstums- bedingungen	Nährmedium	Bebrütung
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	ATCC 35514	Aerob	Mueller-Hinton- Agar	18h bei 36 °C
<i>Corynebacterium xerosis</i>	ATCC 7711	Aerob	Mueller-Hinton- Agar	18h bei 36 °C
<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC 11829	Anaerob	Wilkins-Chalgren- Agar	72h bei 30 °C
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228	Aerob	Mueller-Hinton- Agar	18h bei 36 °C
<i>Malassezia furfur</i>	DSM 6171	Aerob	Mueller-Hinton- Agar + 3% Tween 80	72h bei 30 °C
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	CBS 26379	Aerob	Mueller-Hinton- Agar	72h bei 30 °C
<i>Epidermophyton Floccosum</i>	CBS 55384	Aerob	Mueller-Hinton- Agar	18h bei 36 °C

MHK-Werte für 1,2-Hexandiol, 1,2-Octandiol und eine Mischung der beiden Diöle im Verhältnis C6/C8 = 2:1

Die MHK-Werte für 1,2-Hexandiol, 1,2-Octandiol sowie für eine Mischung der beiden Diöle im Mengenverhältnis 2 Teile Hexandiol zu 1 Teil Octandiol wurden gemäß den beschriebenen allgemeinen Testbedingungen bestimmt (vergleiche Tabelle 7)

Tabelle 7:

MHK-Werte [ppm] für 1,2-Hexandiol, 1,2-Octandiol und für ein C6/C8-Diolgemisch (2:1)					
Bestimmung der Synergie-Indices (SI) gemäß Gleichung von Kull et al. ^{1,2}					
Microorganismus	Strain-No.	MHK C6	MHK C8	MHK C6/C8 2:1	SI: C6/C8; 2:1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228	25000	12500	6250	0,55
<i>Corynebacterium xerosis</i>	ATCC 7711	12500	6250	6250	0,66
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	ATCC 35514	25000	3125	6250	0,83
<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC 11829	25000	6250	3125	0,25
<i>Malassezia furfur</i>	DSM 6171	12500	50000	50000	2,97
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	CBS 26379	6300	1562	1562	0,49
<i>Epidermophyton floccosum</i>	CBS 55384	6250	3125	1562	0,32
¹ F.C.Kull et al.; Applied Microbiology 9; p. 538-541 (1961)					
² D.C.Steinberg; Cosmetics & Toiletries 115 (11); p. 59-62 (2000)					

Die In Tabelle 7 dargestellten Ergebnisse zeigen beispielhaft für 1,2-Hexandiol und 1,2-Octandiol die synergistische Wirksamkeitsverstärkung des 2:1-Gemisches der beiden Diöle. Auch Mikroorganismen wie *Staphylococcus epidermidis*, *Brevibacterium epidermidis*, *Corynebacterium xerosis*, *Propionibacterium acnes*, *Trichophyton mentagrophytes* und *Epidermophyton floccosum* werden demnach im direkten Vergleich zu den entsprechenden Einzelsubstanzen durch das 1,2-Diol-Gemisch deutlich stärker gehemmt. Die

basierend auf den MHK-Werten mit Hilfe der Kull'schen Gleichung ermittelten Synergie Indices sind ebenfalls in Tabelle 7 dargestellt. Die SI-Werte zeigen deutlich, dass das 1,2-Hexandiol/1,2-Octandiol-Diolgemisch eine synergistisch verstärkte Wirksamkeit besitzt und neben seiner hervorragenden Wirksamkeit als Konservierungsmittel (vergleiche Beispiel 1) auch bevorzugt zur Bekämpfung von Körpergeruch (SI *Staphylococcus epidermidis*: 0,55; SI *Corynebacterium xerosis*: 0,66; SI *Brevibacterium epidermidis*: 0,83), zur Bekämpfung von Akne (SI *Propionibacterium acnes*: 0,25) und zur Bekämpfung der durch *Trichophyton*- und *Epidermophyton*-Arten verursachten Haut- und Nagelkmykosen (SI *Trichophyton mentagrophytes*: 0,49; SI *Epidermophyton floccosum*: 0,32) eingesetzt werden kann. Bei *Malassezia furfur* konnte hingegen für das 1,2-Hexandiol/1,2-Octandiol-Gemisch kein synergistischer Effekt aufgezeigt werden (SI *Malassezia furfur*: 2,97, d.h. antagonistischer Effekt).

Tabelle3: Prüfung auf ausreichende Konservierung für 1,2- Diole und 1,2 Diolgemische

SL	231001 PE3	231001 HE3	231001 OC3	010801 DE3	050601 DEH	231001 HE/OC	231001 HE/OC/PE	231001 HE/OC/DE
Code	PE3 Pentandiol 3%	HE3 Hexandiol 3%	OC3 Octandiol 3%	DE 3 Decandiol 3%	PE2DE1 Pentandiol 2% Decandiol 1%	HE2/OC1 Hexandiol 2% Octandiol 1%	PE1HE1O C1 Pentandiol 1% Hexandiol 1% Octandiol 1%	HE1OC1D E1 Hexandiol 1% Octandiol 1% Decandiol 1%
E.coli								
0'-count	300.000	300.000	300.000	350.000	290.000	300.000	300.000	300.000
24h	300.000	<100	0	0	0	0	0	0
48h	145.000	<100	0	0	0	0	0	0
4d	100.000	0	0	0	0	0	0	0
7d	40.000	0	0	0	0	0	0	0
14d	500	0	0	0	0	0	0	0
28d	0	0	0	0	0	0	0	0
Ps.aeru- ginosa								
0'-count	290.000	290.000	290.000	360.000	270.000	290.000	290.000	290.000
24h	145.000	<100	0	2.600	0	0	0	0
48h	12.000	<100	0	1,0 mill.	0	0	0	0
4d	0	0	0	17,2 mill.	0	0	0	0
7d	0	0	0	20,0 mill	0	0	0	0
14d	0	0	0	15,0 mill	0	0	0	0
28d	0	0	0	11,8 mill	0	0	0	0

SL	231001 PE3	231001 HE3	231001 OC3	010801 DE3	050601 DEH	231001 HE/OC	231001 HE/OC/PE	231001 HE/OC/DE
Code	PE3 Pentandiol 3%	HE3 Hexandiol 3%	OC3 Octandiol 3%	DE 3 Decandiol 3%	PE2DE1 Pentandiol 2% Decandiol 1%	HE2/OC1 Hexandiol 2% Octandiol 1%	PE1HE1O C1 Pentandiol 1% Hexandiol 1% Octandiol 1%	HE1OC1D E1 Hexandiol 1% Octandiol 1% Decandiol 1%
Staph. aureus								
0'-count	240.000	240.000	240.000	350.000	250.000	240.000	240.000	240.000
24h	100.000	<100	0	3.200	100	0	0	0
48h	12.000	<100	0	0	0	0	0	0
7d	0	0	0	0	0	0	0	0
14d	0	0	0	0	0	0	0	0
28d	0	0	0	0	0	0	0	0
C.albi- cans								
0'-count	250.000	250.000	250.000	320.000	300.000	250.000	250.000	250.000
24h	245.000	120.000	3.200	3.500	54.000	1.700	1.800	12.000
48h	73.000	5.600	<100	0	400	0	0	<100
4d	28.000	0	0	0	0	0	0	0
7d	23.000	0	0	0	0	0	0	0
14d	<100	0	0	0	0	0	0	0
28d	0	0	0	0	0	0	0	0
A.niger								
0'-count	260.000	260.000	260.000	250.000	250.000	260.000	260.000	260.000
24h	180.000	120.000	55.000	73.000	180.000	12.000	30.000	180.000
48h	180.000	120.000	6.000	160.000	82.000	10.000	18.000	160.000
4d	180.000	120.000	6.000	100.000	64.000	8.000	16.000	140.000
7d	140.000	80.000	1.100	100.000	20.000	600	16.000	20.000
14d	140.000	28.000	1.000	73.000	12.000	300	600	6.000
28d	100.000	800	100	73.000	5.200	0	0	1.000

Patentansprüche:

1. Verwendung einer Mischung aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, als antimikrobieller Wirkstoff.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Anteile der besagten Dirole in der Mischung so eingestellt sind, dass ihre antimikrobielle Wirkung synergistisch verstärkt ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Mischung 1,2-Hexandiol und ein, zwei oder drei weitere unverzweigte 1,2-Alkandiole umfasst, deren Kettenlänge jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegt.

4. Verwendung einer Mischung aus

(a) 1,2-Hexandiol und 1,2-Octandiol,

(b) 1,2-Hexandiol und 1,2-Decandiol,

(c) 1,2-Pentandiol, 1,2-Hexandiol und 1,2-Octandiol,

(d) 1,2-Hexandiol, 1,2-Octandiol und 1,2-Decandiol oder

(e) 1,2-Pentandiol, 1,2-Hexandiol und 1,2-Decandiol

als antimikrobieller Wirkstoff, wobei die Anteile der besagten Dirole in der Mischung so eingestellt sind, dass ihre antimikrobielle Wirkung synergistisch verstärkt ist.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Anteil jedes einzelnen Diols im Bereich von 1 bis 99 Gew.-% liegt, vorzugsweise im Bereich von 20 bis 80 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Mischung der Dirole.

6. Verfahren zur kosmetischen und/oder therapeutischen Behandlung von

(a) Körpergeruch verursachenden Mikroorganismen,

(b) Akne verursachenden Mikroorganismen und/oder

(c) Mykosen verursachenden Mikroorganismen,

umfassend die topische Applikation einer antimikrobiell wirksamen Menge eines Gemisches aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen,

wobei die Anteile der besagten Diole in der Mischung so eingestellt sind, dass ihre antimikrobielle Wirkung synergistisch verstärkt ist.

7. Verwendung einer Mischung aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, wobei die Anteile der besagten Diole in der Mischung so eingestellt sind, dass ihre antimikrobielle Wirkung synergistisch verstärkt ist,

(a) zur kosmetischen Behandlung von Körpergeruch verursachenden Mikroorganismen,

(b) zur kosmetischen Behandlung von Akne verursachenden Mikroorganismen,

(c) zur kosmetischen Behandlung von Mykosen verursachenden Mikroorganismen,

(d) zur Behandlung von Mikroorganismen auf oder in unbelebter Materie oder

(e) zur Konservierung eines verderblichen Produktes.

8. Verwendung einer Mischung aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, zur Herstellung eines antimikrobiell wirkenden pharmazeutischen Mittels, wobei die Anteile der besagten Diole in der Mischung so eingestellt sind, dass ihre antimikrobielle Wirkung synergistisch verstärkt ist.

9. Antimikrobielle Zusammensetzung, umfassend:

(a) als antimikrobiellen Wirkstoff eine Mischung aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen,

sowie

(b) eine zu der besagten Mischung kompatible Trägersubstanz.

Zusammenfassung:

Beschrieben wird die Verwendung von Mischungen aus zwei, drei oder mehr unverzweigten 1,2-Alkandiolen, deren Kettenlängen (i) unterschiedlich sind und (ii) jeweils im Bereich von 5 bis 10 C-Atomen liegen, als antimikrobielle Wirkstoffe. Die Mischungen besitzen im Vergleich mit den reinen 1,2-Alkandiolen eine synergistisch verstärkte Wirkung.

FIG. 1

